

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

В обзоре представлены характеристики основных методов диагностики невынашивания беременности ранних сроков. Описаны особенности обмена биогенных аминов, приведены концентрации триптофана и серотонина в плазме крови у женщин с угрозой невынашивания и физиологическим течением беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, триптофан, серотонин.

Невынашивание беременности (НБ) является одной из важнейших проблем современного акушерства и гинекологии. Несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы, частота НБ, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, на протяжении нескольких лет составляет 20% от всех желанных беременностей (15% - самопроизвольные выкидыши и 5% - преждевременные роды) и не имеет тенденции к снижению [10, 11, 14, 20]. Спорадическое прерывание беременности в малых сроках многими исследователями рассматривается как проявление естественного отбора с высокой частотой (до 60%) аномального кариотипа эмбриона. Привычная потеря беременности (бездетный брак) наблюдается у 3-5% супружеских пар. При привычной потере беременности частота аномального кариотипа эмбриона намного ниже, чем при спорадическом невынашивании. После двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности составляет уже 20-25%, после трех - 30-45% [7, 10, 15, 17].

С сожалением приходится констатировать тот факт, что за последние годы не прослеживается тенденция к снижению процента НБ, что, возможно, связано с существованием множества различных факторов, обуславливающих развитие данной патологии: иммунологических, генетических, эндокринных, инфекционных, тромбофилических, пороков развития матки, миомы матки, аденомиоза и др. В клинической практике у 45 - 50% женщин установить истинную причину, из-за которой произошло самопроизвольное прерывание беременности, не удается. Эти пациентки составляют особую группу "необъяснимого" НБ. Так как НБ является многофакторным заболеванием, при котором у большинства пациенток имеет место сочетание нескольких причин, то и обследование их должно быть комплексным и включать в себя все необходимые современные клинические, инструментальные и лабораторные методы [8, 11, 16, 23].

Поэтому, с практической точки зрения, выяснение причин привычной потери беременности является чрезвычайно важным, так как, зная причины и понимая патогенез прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое лечение, иначе оно становится симптоматическим и часто неэффективным.

Целью обзора литературы явились анализ современных методов ранней диагностики НБ и обоснование необходимости разработки новых прогностических критериев этой патологии.

По данным литературы, диагностика любого патологического состояния, в том числе и НБ, начинается с целенаправленного подробного сбора анамнеза. Особое внимание при обследовании беременной женщины обращается на наследственность, наличие перенесенных гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств, профессиональных вредностей и привычных интоксикаций. Подробно изучается менструальная и де-

тородная функции, уточняется способ контрацепции и время отмены ее до зачатия. Очень важным в изучении анамнеза является выяснение особенностей течения предыдущих беременностей, проводимая терапия и в какие сроки произошло родоразрешение. Необходимо помнить, что в анамнез должны быть включены сведения о муже, его возраст, данные семейного анамнеза, а также перенесенные заболевания, вредные привычки, профессиональные вредности [11, 19].

Следовательно, данные анамнеза необходимы нам для выбора наиболее целесообразных методов обследования пациенток с угрозой самопроизвольного прерывания беременности с последующим, при необходимости, подбором патогенетически обоснованной терапии, направленной на сохранение гестации.

По данным Сидельниковой В.М., при оценке течения беременности у женщин с НБ и, особенно с привычным невынашиванием, в настоящее время используются диагностические тесты, которые задолго до клинических проявлений угрозы самопроизвольного прерывания могут указывать на нарушение течения беременности [10, 11].

Так, в первые 12 недель одним из прогностических признаков правильного течения беременности является определение базальной температуры. Цифры базальной температуры, находящиеся в пределах 37,2-37,4°С, позволяют нам судить о благоприятном течении беременности. Температура ниже 37°С указывает на угрозу прерывания беременности. Проводя цитологическое исследование влагалищного отделяемого пациенток, авторы показали, что при угрозе прерывания беременности отмечается возрастание кариопикнотического индекса (КПИ), который в норме до 12 недель беременности не превышает 10% и соответствует цитологической картине лютеиновой фазы менструального цикла [11, 20]. В сроке беременности 13-16 недель КПИ составляет 3-9%. Кроме того, наличие в мазках эритроцитов одновременно с увеличением КПИ свидетельствует о повышении уровня эстрогенов, дисбалансе прогестерон-эстрогеновых отношений и появлении микроотслоек хориона или плаценты [8, 11, 19].

Большое прогностическое значение для оценки течения беременности в I триместре имеет динамическое определение хорионического гонадотропина (ХГ), который вырабатывается трофобластом. Его определение можно проводить в моче или в крови с третьей недели беременности. Нарушение в функционировании, отслойка, дистрофические и дегенеративные изменения трофобласта приводят к снижению уровня экскреции ХГ. В свою очередь, нарушается и функция желтого тела беременности, которая поддерживается и стимулируется ХГ. Высокий уровень ХГ иногда сохраняется при неразвивающейся беременности, несмотря на гибель плода, что связано с тем, что оставшаяся часть трофобласта

продуцирует ХГ. В большинстве случаев прерывание беременности в I триместре можно рассматривать как результат несостоятельности хориона как эндокринной железы [9, 11, 13, 14].

Одним из методов диагностики функции трофобласта является оценка уровня плацентарного лактогена, который определяют в плазме крови. Он определяется с 5 недели гестации, и концентрация его постоянно увеличивается с ростом беременности [7, 8, 15].

Большое прогностическое и диагностическое значение на ранних сроках беременности имеет определение экскреции суммарных эстрогенов (в I триместре - эстрадиола), количество которых возрастает в процессе прогрессирования беременности. Снижение уровня экскреции эстрогенов является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о развитии плацентарной недостаточности [8, 20].

По данным литературы, уровни дегидроэпиандростерона (ДЭА) и 17-кетостероидов (17-КС) в течение нормально протекающей беременности не изменяются. Однако повышение содержания 17-КС и ДЭА свидетельствует о гиперандрогении, что требует коррекции глюкокортикоидами. Отсутствие терапии чаще всего приводит к нарушению беременности по типу неразвивающейся беременности на ранних сроках и к внутриутробной гибели плода во II-III триместрах [4, 11, 19].

Наиболее информативным методом в постановке диагноза неразвивающейся беременности (отсутствие сердечной деятельности эмбриона; отсутствие его спонтанных и спровоцированных движений; дегенерация структурных элементов плодного яйца; изменение размеров матки, амниотической полости, эмбриона) является ультразвуковое исследование (УЗИ), с помощью которого можно получить ценную информацию о течении и сроке беременности и решить вопрос о развитии беременности [4, 8, 12]. Наличие в полости матки множественных структур, исключающих картину плодного яйца, является характерным эхографическим изображением несостоявшегося выкидыша [12].

Ряд авторов считают, что одной из ведущих причин, способствующих прерыванию беременности, является наличие генетических дефектов у развивающегося эмбриона. С целью исключения хромосомной патологии проводится биопсия хориона для определения кариотипа плода [4, 8, 11, 13, 19, 20].

Одной из причин НБ является нарушение формирования сосудистой системы слизистой тела матки, которая сопровождается структурными изменениями последней. Условия для имплантации бластоцисты значительно снижаются. Методами выбора определения состояния гемодинамики эндометрия и миометрия являются цветное доплеровское картирование и доплерометрия. Оценка гемодинамики проводится как в крупных сосудах, так и на микроциркуляторном уровне, поскольку адекватный рост и "созревание" эндометрия обусловлены не только гормональными факторами, но и адекватной перфузией прилежащего внутреннего слоя миометрия, а также соответствующим распределением кровотока в более крупных сосудах матки [8, 9, 12].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению продуцируемых цитокинов на системном и локальном уровнях [2, 13, 18, 24]. Многие исследователи установили, что эндометрий женщин, у которых не было привычной потери беременности, продуцирует Th2-цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6, тогда как в эндометрии женщин, страдающих необъяснимым привычным невынашиванием, преобладают провоспалительные Th1-цитокины ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФН-гамма [18, 19]. Данные результаты

подтверждают другие авторы, которые нашли увеличение NK-клеток в эндометрии у женщин с ранними потерями беременности в анамнезе [21, 22].

В последние годы в лабораторной диагностике для диагностики беременности и ее осложнений используют иммунохимический тест, основанный на определении в сыворотке крови трофобластического бета1-гликопротеина (ТБГ). ТБГ относится к семейству онкофетальных антигенов, является маркером плодовой части плаценты и трофобластических опухолей [5]. Снижение концентрации ТБГ в сыворотке материнской крови отмечается при патологических изменениях эндометрия (морфологических, рецепторных).

Помимо вышеперечисленных клинических и биохимических методов, использующихся в повседневной практике, существует целый ряд работ, посвященных изучению вопросов системы гемостаза, прогнозированию тромбогеморрагических осложнений, состояния основных звеньев гемостаза, определению антифосфолипидных антител во время неосложненной беременности и привычном НБ [6, 8, 11, 16, 17, 23].

Несмотря на широкомасштабные исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции человека и разработку методов, восстанавливающих фертильность, единая система, включающая многообразие этиологических моментов, отсутствует. Поэтому актуальным является поиск новых звеньев, раскрывающих патогенез НБ с позиций обменных нарушений. В частности, нами установлена роль биогенных аминов в регуляции функции тромбоцитов при НБ.

Известно, что тромбоциты содержат значительные количества серотонина и обладают способностью захватывать и накапливать из плазмы крови этот медиатор, который повышает склонность тромбоцитов к агрегации [3, 15, 17]. Возникающая при этом тромбоцитарная дисфункция потенцирует вазоконстрикцию, нарушение релогических и коагуляционных свойств крови с развитием тканевой гипоксии. Кроме того, серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза, контролируя секрецию гормонов его передней доли, а также осуществляет паракринную регуляцию сократимости матки и сосудистого тонуса. Следовательно, есть основание предположить, что дисфункция тромбоцитов в сочетании с дестабилизацией механизмов гормональной защиты могут лежать в основе ранних гестационных потерь.

Нами произведено определение концентрации триптофана и серотонина в плазме крови методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по флуоресценции с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа - HPLC Agilent 1200, HP, Германия. Для определения использовали колонку диаметром 2,1 мм и длиной 150 мм с наполнителем Zorbax Eclipse Plus C 18. Скорость потока элюента составила 0,2 мл/мин. Использовали подвижные фазы, содержащие 0,1 М натрий фосфатный буфер, 21 ммоль/л уксусной кислоты, 110 ммоль/л октилсульфоната натрия, ацетонил 5,2%. Интегрирование, расчет содержания определяемых компонентов и спектральный анализ метаболитов триптофана осуществляли с помощью программы ChemStation версии A.10.01 и ее спектрального модуля.

Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты). Для определения уровней триптофана, се-

ротонина и внутреннего стандарта использовали сигнал с длиной волны 280-340 нм. Идентификацию веществ в пробах проводили по совпадению времен удержания, а также спектров флуоресценции на вершине пика при длине волны возбуждения 280 нм с временами удерживания и спектрами флуоресценции соответствующих стандартов.

Проведенные нами исследования показали, что у женщин с физиологическим течением гестационного процесса уровни триптофана и серотонина в плазме крови составляли 0,050 нмоль/л и 1,381 нмоль/л, соответственно. У пациенток с угрозой невынашивания беременности концентрации триптофана и серотонина были ниже, чем у женщин с неосложненным течением беременности в I триместре, что позволило составить прогноз и вовремя провести корректирующую терапию, направленную на сохранение беременности. На основании полученных результатов по исследованию обмена биогенных аминов нами разработана и утверждена инструкция по применению: "Метод прогнозирования прерывания беременности в I триместре"[1]. Предложенный новый метод обеспечивает прогнозирование прерывания гестационного процесса до появления клинической картины этой патологии, что позволяет своевременно сформировать группы риска, провести корректирующую терапию и предотвратить развитие самопроизвольного выкидыша.

Таким образом, новым способом современной диагностики НБ, отвечающим таким требованиям, как информативность, достоверность и прогностическая ценность, является использование разработанного нами метода прогнозирования прерывания беременности в I триместре, применение которого способствует пролонгированию беременности и вносит значительный вклад в сохранение и укрепление репродуктивного здоровья, улучшение демографической ситуации в Республике Беларусь.

Литература

1. Гутикова, Л.В. Метод прогнозирования прерывания беременности в I триместре / Л.В.Гутикова, Ю.В.Кухарчик, Т.Ю.Егорова // Инструкция по применению № 055 - 0412 утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 08.06.12. - с.7.
2. Здановский, В.М. Цитогенетические аспекты неразвивающейся беременности / В.М. Здановский, И.И. Витязева, Т.В. Золотухина // Пробл. Репродукции: I Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 8-12 июня, 2006. - Москва, 2006. - С. 145 - 146.
3. Ижедерова, И.Р. Содержание биогенных аминов в структурах плаценты в норме и при антифосфолипидном синдроме / И.Р. Ижедерова, Н.Н. Голубцова, Т.Н. Охотина // Морфология. - 2007. - Т. 132. - № 6. - С. 57-60.
4. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в I триместре / П.А. Кириющенков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 1. - С. 19 - 23.
5. Определение трофобластического бета 1-гликопротеина у женщин

во время беременности, в послеабортный период и в семенной плазме мужчин / Р.Н. Богданович [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 1. - С. 22 - 25.

6. Плеханова, Е.Р. Антиоксиданты в комплексной терапии угрозы преждевременных родов / Е.Р.Плеханова // Гинекология. - 2007. - № 9. - Т. 1. - С. 30 - 33.
7. Подготовка к беременности женщин с привычным невынашиванием ранних сроков с использованием различных доз аллогенных лимфоцитов / Л.А. Петросян [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 6. - С. 17 - 20.
8. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. - 200 с.
9. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности / Е.М. Демидова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 6. - С. 11 - 13.
10. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему / В.М.Сидельникова // Росс. вестник акушера-гинеколога. - 2007. - №2. - С. 62 - 64.
11. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М.Сидельникова. - Москва: "Триада-Х", 2005. - 303 с.
12. Хачкурузов, С.Г. Ультразвуковое исследование при беременности раннего срока / Хачкурузов, С.Г. - Москва, 2002. - 231 с.
13. Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности / Е.А. Кириллова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2006. - № 2. - С. 22 - 24.
14. A prospective study of early pregnancy loss in humans / Virginia J. Vitzthum [et al] // Original Research Article Fertility and Sterility. - 2006. - Vol. 86. - P. 373 - 379.
15. A prospective study of early pregnancy loss in humans / Virginia J. Vitzthum [et al] // Fertility and Sterility. - 2006. - Vol. 86. - P. 373 - 379.
16. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: Prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin / Luis S. Noble [et al] // Fertility and Sterility. - 2005. - Vol. 83. - P. 684 - 690.
17. Brenner, Benjamin Thrombophilia and pregnancy loss / Benjamin Brenner // Thrombosis Research. - 2002. - Vol. 108. - P. 197 - 202.
18. Carp, H.J. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss / H.J.Carp, T.Sapir, Y.Shoenfeld // Clin. Rev. Allergy Immunol. - 2005. - Vol. 29. - № 3. - P. 327 - 332.
19. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study / Xiaobin Wang [et al] // Fertility and Sterility. - 2003. - Vol. 79. - P. 577 - 584.
20. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years / Kerri Marquard, Lynn M. Westphal, Amin A. Milki, Ruth B. Lathi // Original Research Article Fertility and Sterility. - 2010. - Vol. 94. - P. 1473-1477.
21. Guerin, L.P. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? / L.P.Guerin, J.R.Prins, S.A.Robertson // Hum. Reprod. Update. - 2009. - Vol. 15. - № 5. - P. 517 - 535.
22. Increased hypothalamic 5-HT2A receptor gene expression and effects of pharmacologic 5-HT2A receptor inactivation in obese AY mice/Nozue Kana [et al] // Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 2006. - Vol. 351. - № 4. - С. 1078 - 1082.
23. Kutteh, William H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone / William H. Kutteh // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 1996. - Vol. 174. - P. 1584 - 1589.
24. Modulation of cytokine production by hydrocortisone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage / R.Raghupathy [et al] // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 2005. - Vol.112. - P. 1 - 6.

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS OF RECURRENT EARLY PREGNANCY LOSS

Yu.V. Kukharchik, L.V. Gutikova

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The review presents characteristics of the main methods of diagnostics of recurrent early pregnancy loss. Features of an exchange of biogenic amines are described, concentration of tryptophan and serotonin in blood plasma of women with a threatened miscarriage and the physiological course of pregnancy are described.

Key words: recurrent pregnancy loss, tryptophan, serotonin.

Поступила 12.10.2012